

USAGE THÉRAPEUTIQUE DES DÉRIVÉS DU CANNABIS

Les progrès récents concernant l'étude des cannabinoïdes mais surtout la découverte du système endocannabinoïde, cible potentielle pour de nouveaux médicaments, ont relancé l'intérêt pour l'utilisation de médicaments à base de cannabis dans le traitement de certaines douleurs chroniques. Un premier médicament (Sativex) vient d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la sclérose en plaques.

Amine Benyamina*, Michel Reynaud*

* Centre d'enseignement, de recherche et traitement des addictions, Hôpitaux universitaires Paris Sud-Paul-Brousse, 94804 Villejuif, France.
michel.reynaud@pbr.aphp.fr

Depuis quelques décennies, il existe un regain d'intérêt pour le cannabis à usage médical. Le cannabis a été remarqué pour ses propriétés orexigènes chez les patients ayant le sida ou au stade terminal d'un cancer. D'autres indications ont suivi comme le traitement des douleurs spastiques de la sclérose en plaques et les paraplégies. La fin du xx^e siècle a fait avancer nos connaissances sur le système endocannabinoïde, rendant possible l'étude scientifique du cannabis et ses mécanismes d'action.

Mécanismes d'action du cannabis

Le mécanisme d'action du tétrahydrocannabinol (THC), qui est le principal cannabinoïde à effet psychotrope, pourrait être dû à une diminution de l'activité inhibitrice au niveau central,¹ hypothèse renforcée par la découverte en 1988 d'un premier récepteur, une protéine récepteur au THC et analogues, situés sur les cellules nerveuses.²

Le cannabis agit à plusieurs niveaux du système nerveux. Les récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB1) sont exprimés dans certaines régions impliquées dans la nociception comme la substance grise péri-épendymaire et le bulbe rostral ventrolatéral.³ Ils sont souvent associés aux

récepteurs opiacés dans ces mêmes régions.⁴ Les CB1 sont également présents au niveau de la moelle épinière. Ils ont pour fonction de moduler les informations nociceptives provenant des neurones périphériques.

Un deuxième récepteur a été découvert presque au même moment sur des cellules sanguines et immunitaires.⁵

Les récepteurs cannabinoïdes 2 (CB2) peuvent également jouer un rôle dans cette régulation. Les CB2 se situent surtout sur les cellules de l'immunité (macrophages) et ont une action dans la régulation des réponses immunitaires.

Cannabinoïdes actuellement testés

Cannabis fumé

Testé sous forme de cigarette roulée, c'est la plus ancienne des méthodes. Certains pays comme le Canada et les États-Unis ont modifié leurs lois pour autoriser l'utilisation du cannabis dans un contexte médical.

Dronabinol (Marinol)

Ce THC de synthèse bénéficie d'une autorisation d'utilisation temporaire délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) dans le traitement des nausées et des vomissements liés aux chimiothérapies.

Sativex

Cette association THC-cannabidiol (THC/CBD) [ratio 1 : 1] se présente sous forme de spray oromucosal. La forme a été développée dans l'espoir que le cannabidiol limiterait les effets euphorisants et psychotomimétiques et l'ébriété qui augmenterait le risque d'abus et de dépendance. Cette molécule, vendue sous forme de spray buccal, a obtenu l'AMM le 9 janvier 2014, avec un encadrement de la prescription défini par l'ANSM.

Une étude publiée⁶ a recruté 572 patients atteints de sclérose en plaques sur une période de 4 semaines. Les patients qui avaient une amélioration d'au moins 20 % de leur spasticité par rapport à leur état de départ (n = 272) ont été suivis pendant 12 autres semaines dans une phase randomisée en double aveugle *versus* placebo. Une amélioration significative de la spasticité a été observée sous Sativex par rapport au placebo (p = 0,0002), avec une amélioration significative de la fréquence des spasmes, des troubles du sommeil. Le taux d'événements indésirables signalés ne diffère pas statistiquement entre Sativex et le placebo. Sativex a ainsi reçu l'AMM au Royaume-Uni et en Espagne dans le traitement de la spasticité en 2010 et dans 19 autres pays par la suite.

Nabilone

Cet analogue du THC est associé à un vecteur qui permet de mieux contrôler l'absorption du médicament, agoniste des récepteurs CB1. Dans une étude récente,⁷ l'équipe a examiné la pharma-

cocinétique du nabilone. Les concentrations sériques maximales sont atteintes plus rapidement (1 heure *vs* 3 à 4 heures pour le dronabinol) et les taux sériques plus importants. Maîtriser les concentrations sériques pour délivrer les doses optimales sera une avancée vers un meilleur traitement cannabinoïde.

Indications des cannabinoïdes

Dans les douleurs aiguës

Les modèles expérimentaux chez les rongeurs semblaient assez prometteurs quant à l'usage des cannabinoïdes pour soulager les douleurs aiguës liées aux lésions mécaniques, thermiques et chimiques.^{8,9}

Les études précliniques chez l'homme utilisant un modèle similaire de douleur provoquée (thermique et électrique) se sont avérées décevantes. Au lieu d'une analgésie, on a observé une hyperalgie et la diminution du seuil de nociception.¹⁰ Une autre étude a révélé une fenêtre analgésique très étroite : les faibles doses de cannabis restent sans effet, et les fortes doses, au contraire, provoquent une hyperalgie.¹¹ Cet effet était également observé lors d'un essai de nabilone dans les douleurs postopératoires.¹²

Dans les douleurs chroniques

Lors d'une analyse systématique de la littérature, des auteurs ont revu 18 essais randomisés en double aveugle de médicaments cannabinoïdes *versus* placebo dans le traitement des douleurs chroniques, hors cancer.¹³ Ils ont trouvé 4 essais réalisés avec du cannabis fumé *versus* placebo dans le traitement des douleurs neurogènes. Les résultats étaient positifs, mais les essais de durée très courte (14 jours au maximum).

Les extraits THC/CBD par voie oromucuse (Sativex) ont été analysés dans plusieurs essais, dont deux concernant des douleurs neurogènes,^{14,15} l'un sur des douleurs de la polyarthrite rhumatoïde¹⁶ et l'autre sur des douleurs chroniques hors cancer.¹⁷ Sur les 4 études, une seule¹⁴ n'a pas mis en évidence d'effet analgésique

pour les extraits cannabiques. Dans un essai,¹⁶ il y avait une diminution des signes d'inflammation locale chez les patients après 5 semaines de traitement.

Le nabilone a été testé dans le traitement des douleurs liées aux lésions de la moelle épinière. Il y avait une diminution significative du score de l'échelle visuelle analogique (EVA) après 4 semaines de traitement.¹⁸ Un autre essai clinique a comparé le pouvoir analgésique du nabilone (2 mg) *versus* la dihydrocodéine dans le traitement des douleurs d'origine neurogène. L'analgésie était significativement meilleure avec la dihydrocodéine (6 mm sur l'EVA). Le nabilone était associé à plus d'effets indésirables.¹⁹

Sclérose en plaques

Les douleurs liées à la spasticité et aux lésions provoquées par la sclérose en plaques restent difficiles à traiter. Les analgésiques habituellement efficaces dans la spasticité, comme le baclofène, sont souvent sans effet dans cette maladie.

Plusieurs essais des cannabinoïdes ont été menés avec des résultats assez prometteurs. Une équipe canadienne a récemment comparé le cannabis fumé au placebo.²⁰ Parmi les 137 sujets inclus, seuls 37 patients atteints de sclérose en plaques ont accepté de tester le cannabis fumé ; 33 autres patients ont manifesté une opposition à fumer du cannabis. Le traitement était globalement bien toléré. Il y avait une diminution significative de la spasticité (2,74 points sur l'échelle d'Ashworth), des douleurs (5,28 points sur l'EVA). Les modifications cognitives et les sensations ébrieuses liées au cannabis étaient difficiles à supporter pour certains patients.

Sativex a fait l'objet d'un essai chez les patients atteints de sclérose en plaques. Dans cette population, l'association des deux substances (THC + CBD) semble diminuer la spasticité tout en minimisant l'impact sur le plan cognitif. Cet essai²¹ a montré une diminution des douleurs dès la 4^e semaine du traitement. Le suivi²² durant 2 ans a montré que les patients sous Sativex avaient significativement moins

de douleurs que ceux sous placebo. La plupart des patients (94 %) ont eu au moins un effet indésirable de gravité faible voire modérée (vertiges, nausées, ébriété), et un nombre réduit de patients ont quitté l'essai à la suite de ces effets.

Le dronabinol a fait l'objet d'un essai clinique en *cross-over* qui a montré une amélioration des douleurs liées à la sclérose en plaques à la dose de 10 mg/j *versus* placebo.²³

Un essai par le nabilone chez 11 patients atteints de sclérose en plaques a montré une amélioration significative des douleurs liées à la spasticité sous traitement.²⁴

Fibromyalgie

Dans une étude récente comparant les patients fibromyalgiques consommateurs de cannabis *versus* les non-consommateurs,²⁵ aucune différence significative n'a été mise en évidence ni au niveau des échelles objectives (*Fibromyalgia Impact Questionnaire*) ni sur les indices de qualité du sommeil. Seule l'échelle de qualité de vie mentale a montré une légère amélioration significative chez les consommateurs de cannabis. Les perceptions subjectives des patients étaient au contraire très positives, avec une diminution de l'anxiété, une amélioration de la thymie, ainsi qu'une diminution de la perception des douleurs. D'après cette étude, il semblerait qu'il y ait une amélioration symptomatique sur le court terme, mais peu d'impact sur l'évolution de la maladie à long terme. Une autre étude pilote chez 9 patients a montré que le THC était associé à une amélioration des évaluations subjectives de la douleur.²⁶ Un essai clinique en double aveugle de nabilone *versus* placebo a été conduit en 2008 chez 40 patients fibromyalgiques. L'étude de faible échantillon (15 patients dans le groupe nabilone, 18 dans le groupe placebo) et de courte durée (4 semaines) a montré des différences significatives quant à la qualité de vie et l'impact de la maladie. Il y avait également une amélioration significative du niveau d'angoisse chez les

patients sous nabilone ; les effets indésirables les plus fréquents étaient la somnolence, la bouche sèche et les vertiges.

Infection par le VIH

Deux essais cliniques de cannabis fumé ont montré des diminutions significatives des douleurs neuropathiques des patients infectés par le VIH.^{27, 28} Dans l'un²⁸, 46 % des patients avaient une diminution de 30 % de leurs douleurs lorsque le cannabis était ajouté aux traitements déjà en place ; les patients traités avaient également une amélioration de leur humeur. Dans l'autre²⁷, l'effet analgésique était similaire, avec une diminution moyenne de 34 % des douleurs contre 17 % dans le groupe placebo.

Douleurs cancéreuses

Un essai comparant une association THC/CBD, le THC seul, et un placebo chez des patients ayant des douleurs résistant aux opiacés, a montré que les cannabinoïdes (THC/CBD) étaient associés à une diminution significative des douleurs *versus* THC seul ou placebo et que 42 % des patients avaient des diminutions supérieures à 30 % sur une échelle numérique d'évaluation (*vs* 21 % dans le groupe placebo).²⁸ L'inconvénient du traitement THC/CBD était une recrudescence des nausées et des vomissements, de faible gravité. L'essai était de courte durée (2 semaines).

Effets indésirables des cannabinoïdes

Une équipe a examiné les effets indésirables liés au cannabis à usage médical (prescrit sur ordonnance) ;^{29, 31} études correspondaient à leurs critères et 8371 événements indésirables étaient signalés ; 96,6 % de ces événements n'étaient pas considérés comme graves (vertiges). Le taux d'effets indésirables chez les patients traités par le cannabis était 1,86 fois plus élevé que celui observé chez les patients des groupes « contrôle ». Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les groupes quant aux effets graves.

Des observations anciennes

Le cannabis accompagne l'humanité depuis la préhistoire. Ses propriétés psychoactives ont été découvertes très tôt puisque des vestiges de graines du cannabis ont été décelés dans un tombeau de chaman chinois datant de la préhistoire. L'une des premières mentions du cannabis se trouve dans un document médical chinois datant de 2700 ans avant J.-C. qui décrit son usage dans le traitement de la goutte, de la malaria et des rhumatismes. Les premières observations des effets du cannabis dans un contexte expérimental datent de 1834. William Brooke O'Shaughnessy, un chirurgien qui pratiquait en Inde, a administré du cannabis aux chiens qui devenaient ivres et somnolents.

Il a ensuite testé des extraits du cannabis chez ses patients, chez lesquels il a remarqué les propriétés analgésiques et sédatives du cannabis. Le premier extrait de cannabis a été fabriqué à Londres en 1842 par Peter Squire qui l'a vendu comme analgésique. Entre 1845 et 1885, les extraits du cannabis comme antidouleur se sont généralisés. À partir de 1885, l'usage du cannabis comme analgésique a décliné face aux nouveaux opiacés ; moindre délai d'action et plus faciles à doser. Le dosage incertain du cannabis, ainsi que les délais importants d'action dans le traitement des douleurs aiguës rendaient l'usage régulier de ce dernier difficile dans la pratique médicale courante. •

La question du mésusage et de la dépendance des cannabinoïdes est importante, mais peu d'études l'ont examinée. Dans un avis récent, Robson³⁰ a examiné les essais concernant Sativex. La prévalence d'effets positifs (euphorie, ébriété) était faible, 2,2 %. Aucune tolérance, ni signes de sevrage ni de mésusage n'ont été signalés dans les essais à ce jour. Un essai incluant les consommateurs réguliers de cannabis a montré un faible potentiel d'abus aux fortes doses.

Discussion

Les essais cliniques sur le cannabis, notamment dans les douleurs chroniques d'origine neurogène, ou dans le cadre de l'infection par le VIH, la sclérose en plaques, la fibromyalgie ainsi que les douleurs cancéreuses semblent prometteurs comme traitement alternatif. Il semble clair que le cannabis médical possède des propriétés analgésiques qu'il serait intéressant d'exploiter dans des indications qui actuellement restent sans réponse efficace. Si on prend l'exemple de l'infection par le VIH à un stade

avancé, le cannabis a des propriétés non seulement analgésiques mais également orexigènes qui pourraient améliorer la qualité nutritionnelle, ainsi que des effets anxiolytiques qui peuvent éventuellement améliorer la perception de la maladie et permettre aux patients de mieux vivre leur quotidien.

La recherche et les essais cliniques doivent continuer afin d'étudier les bénéfices et les risques des traitements par les cannabinoïdes dans les différentes maladies. Les avancées également dans les modes d'acheminement des cannabinoïdes comme avec le nabilone font que les doses sont plus stables et moins variables d'un patient à l'autre. Les recherches montrent que les effets secondaires, surtout sur le plan cognitif, peuvent être limités par l'association avec un cannabinoïde antagoniste comme le cannabidiol. Cela diminuerait les risques d'effets psychotomimétiques chez les patients.

Les essais cliniques de plus longue durée doivent être menés. Si on souhaite proposer les cannabinoïdes comme traitement dans une pathologie chronique, il est important d'évaluer les risques de détournement et de mésusage.

Conclusion

Les essais semblent prometteurs quant au traitement par les cannabinoïdes, notamment des douleurs chroniques, dans les pathologies graves comme la sclérose en plaques ou le sida. Les recherches futures doivent s'intéresser aux questions de bénéfices/risques, aux effets indésirables sur le long terme (modifications cognitives), ainsi que le potentiel de mésusage et de dépendance aux cannabinoïdes lorsqu'ils sont utilisés dans des traitements au long cours. •

RÉSUMÉ Usage thérapeutique des dérivés du cannabis

L'intérêt pour le cannabis à usage médical existe depuis quelques années, faisant progresser les connaissances sur ses mécanismes d'action. Certains pays (Canada, États-Unis...) ont modifié leurs lois pour que le traitement médical par les cannabinoïdes soit possible. C'est le cas également en France où un récent décret a autorisé la prescription de médicaments contenant du « cannabis thérapeutique » (décret n° 2013-473 du 5 juin 2013). Les cannabinoïdes – comme le dronabinol, Sativex et le nabilone – ont été testés dans le traitement des douleurs aiguës et chroniques. C'est surtout dans les douleurs chroniques associées au cancer, à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine et à la sclérose en plaques que ces médicaments semblent les plus prometteurs. Toutefois, des études de plus longue durée sont nécessaires pour déterminer les effets indésirables au long terme, ainsi que le risque de mésusage et d'addiction.

SUMMARY Therapeutic use of cannabis derivatives

The therapeutic use of cannabis has generated a lot of interest in the past years, leading to a better understanding of its mechanisms of action. Countries like the United States and Canada have modified their laws in order to make cannabinoid use legal in the medical context. It's also the case in France now, where a recent decree was issued, authorizing the prescription of medication containing "therapeutic cannabis" (decree n° 2013-473, June 5, 2013). Cannabinoids such as dronabinol, Sativex and nabilone have been tested for the treatment of acute and chronic pain. These agents are most promising to relieve chronic pain associated with cancer, with human immunodeficiency virus infection and with multiple sclerosis. However, longer-term studies are required to determine potential long-term adverse effects and risks of misuse and addiction.

A. Benyamina déclare avoir fait des conférences pour Bristol-Myers Squibb, Euthérapie, Lundbeck et Merck Serono, être investigateur pour Euthérapie, et être membre du board Reckitt Benckiser. M. Reynaud déclare être membre du board scientifique de Merck Serono, Reckitt, Lundbeck DA Pharma et Ethypharm, et avoir fait des conférences pour Merck Serono, Reckitt, Lundbeck, et La Française des jeux.

RÉFÉRENCES

- Paton WD. Pharmacology of marijuana. *Annu Rev Pharmacol* 1975;15:191-220.
- Devane WA, Hanus L, Breuer A, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992;258:1946-9.
- Lichtman AH, Martin BR. Spinal and supraspinal components of cannabinoid-induced antinociception. *J Pharmacol Exp Ther* 1991;258:517-23.
- Hohmann AG, Briley EM, Herkenham M. Pre- and postsynaptic distribution of cannabinoid and mu opioid receptors in rat spinal cord. *Brain Res* 1999;822:17-25.
- Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993;365:61-5.
- Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of Nabiximols® (Sativex), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2011;18:1122-31.
- Klumpers LE, Beumer TL, van Hasselt JG, et al. Novel Delta(9)-tetrahydrocannabinol formulation Namisol(R) has beneficial pharmacokinetics and promising pharmacodynamic effects. *Br J Clin Pharmacol* 2012;74:42-53.
- Agarwal N, Pacher P, Tegeder I, et al. Cannabinoids mediate analgesia largely via peripheral type 1 cannabinoid receptors in nociceptors. *Nat Neurosci* 2007;10:870-9.
- Michalski CW, Laukert T, Sauliunaite D, et al. Cannabinoids ameliorate pain and reduce disease pathology in cerulein-induced acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2007;132:1968-78.
- Kraft B, Frickey NA, Kaufmann RM, et al. Lack of analgesia by oral standardized cannabis extract on acute inflammatory pain and hyperalgesia in volunteers. *Anesthesiology* 2008;109:101-10.
- Wallace M, Schulteis G, Atkinson JH, et al. Dose-dependent effects of smoked cannabis on capsaicin-induced pain and hyperalgesia in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2007;107:785-96.
- Beaulieu P. Effects of nabilone, a synthetic cannabinoid, on postoperative pain. *Can J Anaesth* 2006;53:769-75.
- Lynch ME, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:735-44.
- Berman JS, Symonds C, Birch R. Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial. *Pain* 2004;112:299-306.
- Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, Toomey PJ, Morlion BJ, Haines D. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2007;133:210-20.
- Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe CS. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:50-2.
- Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clin Rehabil* 2003;17:21-9.
- Pinsger M, Schimetta W, Volc D, Hiemann E, Riederer F, Polz W. [Benefits of an add-on treatment with the synthetic cannabinomimetic nabilone on patients with chronic pain-a randomized controlled trial]. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118:327-35.
- Frank B, Serpell MG, Hughes J, Matthews JN, Kapur D. Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomised, crossover, double blind study. *BMJ* 2008;336:199-201.
- Corey-Bloom J, Wolfson T, Gamst A, et al. Smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. *CMAJ* 2012;184:1143-50.
- Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65:812-9.
- Rog DJ, Nurmikko TJ, Young CA. Oromucosal delta9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol for neuropathic pain associated with multiple sclerosis: an uncontrolled, open-label, 2-year extension trial. *Clin Ther* 2007;29:2068-79.
- Svensen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ* 2004;329:253.
- Wissel J, Haydn T, Muller J, et al. Low dose treatment with the synthetic cannabinoid Nabilone significantly reduces spasticity-related pain : a double-blind placebo-controlled cross-over trial. *J Neurol* 2006;253:1337-41.
- Fiz J, Duran M, Capella D, Carbonell J, Farre M. Cannabis use in patients with fibromyalgia: effect on symptoms relief and health-related quality of life. *PLoS One* 2011;6:e18440.
- Schley M, Legler A, Skopp G, Schmelz M, Konrad C, Rukwied R. Delta-9-THC based monotherapy in fibromyalgia patients on experimentally induced pain, axon reflex flare, and pain relief. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1269-76.
- Abrams DI, Jay CA, Shade SB, et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2007;68:515-21.
- Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, et al. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:672-80.
- Wang T, Collet JP, Shapiro S, Ware MA. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *CMAJ* 2008;178:1669-78.
- Robson P. Abuse potential and psychoactive effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol oromucosal spray (Sativex), a new cannabinoid medicine. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10:675-85.